

ANALISIS MODEL MATEMATIKA PADA KANKER SERVIKS DENGAN PENGELAKAN SISTEM IMUN DAN TERAPI SiRNA

Rara Sandhy Winanda^a, Joko Purwadi^b

^a Program Studi Matematika FMIPA UAD

Jl. Ring Road Selatan, Tamanan, Banguntapan, Bantul Yogyakarta,

rara.winanda@math.uad.ac.id

^b Program Studi Matematika FMIPA UAD

Jl. Ring Road Selatan, Tamanan, Banguntapan, Bantul Yogyakarta, joko@math.uad.ac.id

ABSTRAK

Pada penelitian ini dibahas tentang dinamika interaksi antara sistem imun dan sel kanker serviks. Model matematika yang terbentuk berupa sistem persamaan biasa non linear yang menjelaskan hubungan interaksi antara sel kanker serviks, sistem imun, senyawa sitokin IL-2, dan senyawa TGF- β . Pertumbuhan sel kanker serviks dipicu oleh senyawa TGF- β dan dihambat oleh pemberian terapi siRNA. Terapi ini bekerja mengurangi jumlah sel kanker serviks dengan menghambat sintesis mRNA yang menambah jumlah sel kanker serviks. Tujuan penulisan paper ini adalah menganalisis dua hal tentang kestabilan titik ekuilibrium bebas kanker dan eksistensi titik ekuilibrium infeksi HPV. Berdasarkan analisis model matematika terhadap lima titik ekuilibrium, yaitu terdiri dari tiga titik ekuilibrium bebas kanker dan dua titik ekuilibrium infeksi HPV, dua titik ekuilibrium bebas kanker bersifat tak stabil dan satu titik ekuilibrium stabil asimtotik dengan syarat tertentu, dan dua titik ekuilibrium infeksi HPV masing-masingnya memuat akar dari polinomial pangkat empat dan pangkat enam. Eksistensi titik ekuilibrium infeksi HPV ditentukan untuk menjamin bahwa kasus ini dapat mempunyai interpretasi biologis.

Kata Kunci : Kanker Serviks, Model Matematika, Imunoediting, Terapi siRNA.

ABSTRACT

In this research, we study a dynamics of immune system and cervical cancer cells. This model consist of several nonlinear ordinary differential equation describing interaction of cervical cancer cells, immune system, IL-2 cytokine, and TGF- β . The growth of of cervical cancer cells is stimulated by TGF- β and it is inhibited by adding SiRNA treatment. This therapy works to eliminate cervical cancer proliferation by targeting specific mRNA sequence which lead to its synthesis. The aim of this paper is to bring together two areas in which stability of free cancer steady states and existence of HPV infection steady states. By analyzing the mathematical model to five steady states, that consist of three free cancer steady states and two HPV infection steady states, we found two free cancer steady states is unstable, one free cancer steady states is asymptotical stable, while two HPV infection steady states that consist a polynomial of degree four and six. It is worth pointing out that this steady states has a biological interpretation.

Pendahuluan

Kanker serviks merupakan jenis tumor ganas terbanyak kedua yang

menyerang wanita di Indonesia. Jumlah penderita kanker serviks di Indonesia diperkirakan sebesar 90-100 jiwa di antara

100.000 penduduk pertahun (Pradipta, 2007). Kanker ini terutama disebabkan oleh infeksi Human Papillomavirus (HPV), suatu virus DNA yang memiliki delapan ORFs yang terdiri dari enam *early* protein (E1, E2, E4, E5, E6, dan E7) dan dua *late* protein (L1 dan L2) yang onkogenik pada organ serviks. (Hakim, 2010).

Kanker serviks dimulai dari infeksi HPV di epitel sel basal pada bagian serviks. Pada saat infeksi, protein E6 dan E7 akan menginaktivasi gen p53 dan pRB pada sel basal, sehingga mekanisme pengontrolan pembelahan sel secara normal menjadi terganggu. Inaktivasi dua gen tersebut merupakan inisiasi munculnya kanker serviks. Selanjutnya, infeksi dapat menyebar ke sel-sel di atas sel basal, bahkan memasuki jaringan limfa untuk berekspansi ke organ-organ yang lebih jauh.

Namun, proses ini dapat dihentikan oleh peran sistem imun di dalam tubuh manusia melalui *immunosurveillance*. Melalui mekanisme ini, sistem imun dapat mencegah dan membatasi pertumbuhan sel kanker. Sistem imun yang kompeten dapat mengenali protein asing yang diekspresikan oleh sel kanker pada inangnya sebagai antigen, kemudian mengirim sinyal pada sel efektor untuk menyerang sel yang terinfeksi tersebut. Beberapa sel efektor yang memiliki

peran dalam menyerang sel kanker serviks diantaranya CD8+, sel NK, sel dendritik (DC), dan sel antibodi (Kresno, 2010).

Di lain pihak, sel kanker juga mempunyai kemampuan untuk mengelak dari pengenalan sel-sel imun. Hal ini dimungkinkan karna adanya proses *imunoediting*. Mekanisme *imunoediting* terdiri dari tiga proses yaitu fase eliminasi, ekuilibrium, dan *escape* [Kresno, 2010]. Melalui proses *imunoediting*, akan dicetak sel kanker dengan imunogenitas tinggi dan menyisakan sel kanker dengan imunogenitas rendah. Proses ini menghasilkan sel kanker yang resisten terhadap aktivitas penyerangan imun sehingga bertahan dalam sel inangnya yang imunokompeten. Sel yang berperan dalam proses penekanan sel-sel imun ini antara lain Interleukin-10 (IL-10), Prostaglandin E2 (PGE2), dan Transforming Growth Factor-Beta (TGF- β) (Arciero, 2014).

Beberapa penelitian yang telah mengkaji dinamika antara sel kanker dengan sistem imun diantaranya Dougan (2009), Restifo (2012), Kirschner (1998) dan Adi (2016). Berdasarkan penelitian Kirschner (1998), tumor tanpa pemberian terapi menunjukkan kondisi tumor yang bertahan di dalam tubuh manusia, sedangkan imunoterapi dengan terapi IL-2 juga tidak

menghasilkan kesembuhan pada pasien. Diduga, hal ini diakibatkan karena sel tumor atau kanker telah melalui fase eliminasi dan memasuki fase *escape* sehingga bisa mengelak dari mekanisme respon imun. Penelitian Adi (2016) membahas tentang bifurkasi pada pemodelan sel kanker serviks dengan sistem imun dengan pengaruh imunoterapi.

Pada paper ini, akan dibahas dinamika sistem imun dan sel kanker serviks dengan kasus kanker serviks yang mencapai fase *escape*. Sel yang dikaji sebagai penekan sel imun adalah sel $TGF-\beta$. Selanjutnya, digunakan terapi untuk mereduksi jumlah $TGF-\beta$ dengan terapi siRNA pada sel kanker serviks. Terapi siRNA merupakan rangkaian proses mikroseluler yang berperan menghambat terbentuknya $TGF-\beta$ di dalam sel kanker serviks. Dengan demikian, penelitian ini diharapkan dapat berguna untuk meninjau proses *escape* sel kanker serviks dan peran terapi siRNA dalam penyembuhan pasien kanker serviks.

Formulasi Model Matematika

Model matematika yang digunakan pada paper ini merujuk pada model matematika dinamika tumor-imun yang dikerjakan oleh Sharma (2013) dan penambahan efek pemberian terapi siRNA

mengikuti model yang dikerjakan Arciero (2004) dengan tambahan faktor terapi mengalami gangguan kecil (ε). Sehingga dibentuk model matematika berikut ini.

$$\frac{dE}{dt} = \bar{b}EI - \bar{a}_1TE - \bar{p}_1TS - \bar{d}_1E \quad (1)$$

$$\frac{dT}{dt} = \bar{r}_1T(1 - \bar{p}_2T) - \bar{a}_2ET + \bar{a}_3TS \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = \bar{r}_2I(1 - \bar{p}_3I) - \bar{b}EI - \bar{d}_2I \quad (3)$$

$$\frac{dS}{dt} = \frac{\bar{p}_4T^2}{\bar{\tau}^2 + T^2} - \bar{\mu}_3S - \varepsilon\eta T \quad (4)$$

dengan nilai awal:

$$E(0) = E_0, \quad T(0) = T_0, \quad I_L(0) = I_{L0}, \quad (5)$$

Pada model di atas, $E(t)$, $T(t)$, $I(t)$, dan $S(t)$ masing-masingnya menunjukkan laju perubahan sel efektor, sel kanker serviks, sel IL-2 dan $TGF-\beta$ terhadap waktu t . Semua parameter berupa konstanta positif.

Persamaan (1) menunjukkan laju penambahan jumlah sel efektor sebanding dengan jumlah senyawa IL-2 yang dihasilkan. Efek interaksi antara sel efektor dengan sel kanker serviks dilambangkan dengan \bar{b}_1 dan faktor interaksi sel kanker serviks dengan sel $TGF-\beta$ dinotasikan dengan \bar{p}_1 . Sedangkan pengurangan jumlah sel efektor dengan laju eliminasi \bar{d}_1 .

Persamaan kedua menunjukkan laju perubahan jumlah sel kanker serviks dengan

asumsi pertumbuhannya mengikuti fungsi logistik dengan angka pertumbuhan sebesar \bar{r}_1 dan kapasitas batas sebesar \bar{p}_2 . Penambahan sel kanker serviks karena efek interaksi antara sel kanker serviks dengan sel $TGF - \beta$ dengan koefisien interaksi sebesar \bar{a}_3 , sedangkan pengurangannya karena interaksi dengan sel efektor sebesar \bar{a}_2 . Sel kanker diasumsikan tidak memiliki kematian alami karena sel kanker membelah terus tanpa batas akibat disregulasi gen penghambat pertumbuhan sel normal.

Persamaan (3) menunjukkan laju perubahan jumlah senyawa IL-2 dimana pertumbuhannya mengikuti fungsi logistik dengan angka pertumbuhan sebesar \bar{r}_2 dan kapasitas batas sebesar \bar{p}_3 . Efek interaksi dengan sel efektor mengurangi jumlah senyawa IL-2 sebesar \bar{b} . Senyawa IL-2 memiliki kematian alami yaitu sebesar \bar{d}_2 .

Persamaan terakhir mendeskripsikan laju perubahan jumlah $TGF - \beta$ terhadap waktu dengan menggunakan asumsi reaksi biokimia untuk pembentukannya dinyatakan melalui fungsi Hills. Kematian alami $TGF - \beta$ sebesar $\bar{\mu}_3$. Sedangkan efek terapi siRNA dinyatakan pada suku terakhir Persamaan (4) dengan parameter $\bar{\eta}$ dan fakto gangguan sebesar $\bar{\varepsilon}$.

Pada penelitian ini dilakukan analisis model matematika hasil non-dimensionalisasi dengan menggunakan variabel-variabel nondimensionalisasi berikut ini:

$$\begin{aligned} w &= \frac{E}{\bar{a}_1}, \quad x = \frac{T}{\bar{a}_2}, \quad y = \frac{I}{\bar{a}_1}, \quad z = \frac{S}{\bar{\mu}_3}, \\ t &= \bar{d}_2 \bar{t}, \quad b = \frac{\bar{b} \bar{d}_1}{\bar{a}_1 \bar{d}_2}, \quad a_1 = \frac{\bar{a}_1 \bar{a}_2}{\bar{d}_2}, \quad p_1 = \frac{\bar{p}_1 \bar{a}_2 \bar{\mu}_3}{\bar{a}_1 \bar{d}_2} \\ r_1 &= \frac{\bar{r}_1}{\bar{d}_2}, \quad p_2 = \bar{p}_2 \bar{a}_2, \quad a_2 = \frac{\bar{a}_2 \bar{a}_1}{\bar{d}_2}, \quad a_3 = \frac{\bar{a}_3 \bar{\mu}_3}{\bar{d}_2} \\ r_2 &= \frac{\bar{r}_2}{\bar{d}_2}, \quad p_3 = \bar{p}_3 \bar{a}_1, \quad p_4 = \frac{\bar{p}_4}{\bar{\mu}_3 \bar{d}_2 \bar{a}_2}, \quad \tau = \frac{\bar{\tau}}{\bar{a}_2} \\ \mu_3 &= \frac{\bar{\mu}_3}{\bar{d}_2}, \quad \varepsilon = \bar{\varepsilon}, \quad \eta = \frac{\bar{\eta} \bar{a}_2}{\bar{d}_2 \bar{\mu}_3}, \quad d_1 = \frac{\bar{d}_1}{\bar{d}_2} \end{aligned}$$

Hasil non dimensionalisasi dari Sistem (1)

-(5) adalah sebagai berikut.

$$\frac{dw}{dt} = -a_1 wx + bwy - p_1 xz - d_1 w \quad (6)$$

$$\frac{dx}{dt} = r_1 x (1 - p_2 x) - a_2 wx + a_3 xz \quad (7)$$

$$\frac{dy}{dt} = r_2 y (1 - p_3 y) - bwy - y \quad (8)$$

$$\frac{dz}{dt} = \frac{p_4 w^2}{\tau^2 + w^2} - \mu_3 y - \varepsilon \eta x \quad (9)$$

dengan nilai awal

$$w(0) = w_0, \quad x(0) = x_0, \quad y(0) = y_0, \quad z(0) = z_0 \quad (10).$$

Hasil dan Pembahasan

Analisis model matematika (6)- (10) menghasilkan dua jenis titik ekuilibrium yaitu titik ekuilibrium bebas kanker (untuk

$x=0$) dan titik ekuilibrium infeksi HPV (untuk $x \neq 0$).

1. Titik Ekuilibrium Bebas Kanker

Diperoleh tiga titik ekuilibrium bebas kanker yaitu E_0, E_1 , dan E_2 sebagai berikut

$$E_0 = (0, 0, 0, 0),$$

$$E_1 = \left(-\frac{d_1 p_3 r_2 + b d_2 - b r_2}{b^2}, 0, \frac{d_1}{b}, 0 \right)$$

$$E_2 = \left(0, 0, -\frac{d_2 - r_2}{p_3 r_2}, 0 \right)$$

Titik ekuilibrium E_0 disebut ekuilibrium titik ekuilibrium trivial dan pada realitasnya hal ini bermakna tidak ada. Tapi, kita bisa mengamati perilaku solusi lain di sekitar titik ekuilibrium ini. Kestabilan lokal di sekitar titik ekuilibrium E_0 diperoleh dengan linearisasi menggunakan Matriks Jacobian sehingga diperoleh empat nilai eigen yaitu

$$\lambda_1 = -d_1, \lambda_2 = r_1, \lambda_3 = -d_2 + r_2, \lambda_4 = -d_3.$$

Karena λ_2 bernilai positif, maka titik ekuilibrium E_0 tidak stabil

Untuk titik ekuilibrium E_1 diperoleh 4 nilai eigen sebagai berikut:

$$\lambda_1 = \frac{(a_2 d_1 p_3 r_2 + a_2 b d_2 - a_2 b r_2 + b^2 r_1)}{b^2},$$

$$\lambda_2 = -d_3,$$

$$\lambda_3 = \frac{-d_1 p_3 r_2 + \sqrt{(d_1^2 p_3^2 r_2^2 + 4 b d_1^2 p_3 r_2 + 4 b^2 d_1 d_2 - 4 b^2 d_1 r_2)}}{2b} \quad \text{dan}$$

$$\lambda_4 = -\frac{d_1 p_3 r_2 + \sqrt{(d_1^2 p_3^2 r_2^2 + 4 b d_1^2 p_3 r_2 + 4 b^2 d_1 d_2 - 4 b^2 d_1 r_2)}}{2b}$$

Untuk menentukan kestabilan titik ekuilibrium E_1 dibentuk Teorema berikut ini.

Teorema 1. Diberikan pertaksamaan-pertaksamaan berikut:

$$(i) \quad d_2 < r_2 - \left(\frac{a_2 d_1 p_3 r_2 + b^2 r_1}{a_2 b} \right)$$

$$(ii) \quad d_2 \geq r_2 - \left(\frac{p_3 r_2 (p_3 r_2 + 4b)}{4b^2} \right)$$

$$(iii) \quad d_2 < r_2 - \frac{d_1 p_3 r_2}{b}$$

Jika d_2 memenuhi ketiga kondisi di atas, maka titik ekuilibrium E_1 stabil asimtotik.

Bukti:

Agar titik ekuilibrium E_1 stabil asimtotik maka semua nilai eigen harus bernilai negatif. Diperhatikan

$$\lambda_1 = \frac{(a_2 d_1 p_3 r_2 + a_2 b d_2 - a_2 b r_2 + b^2 r_1)}{b^2} \quad \text{bernilai}$$

$$\text{negatif jika } d_2 < r_2 - \frac{(a_2 d_1 p_3 r_2 + b^2 r_1)}{a_2 b}.$$

Nilai λ_3 eksis jika nilai parameter di bawah tanda akar positif atau nol. Hal ini terpenuhi jika

$d_2 \geq r_2 - \frac{p_3 r_2 (p_3 r_2 + 4b)}{4b^2}$. Selanjutnya $\lambda_3 < 0$

jika $d_2 < r_2 - \frac{d_1 p_3 r_2}{b}$. Sedangkan λ_4 jelas

bernilai negatif dengan syarat eksistensi jika memenuhi persamaan di atas. ■

Pada titik ekuilibrium bebas kanker E_2 diperoleh kestabilan dengan menggunakan Matriks Jacobian dengan nilai eigen $\lambda_1 = r_1$, $\lambda_2 = d_2 - r_2$, $\lambda_3 = -d_3$, dan $\lambda_4 = -\frac{d_1 p_3 r_2 + b d_2 - b r_2}{p_3 r_2}$. Karna $\lambda_1 > 0$ maka titik ekuilibrium E_2 tidak stabil.

Jadi, pada titik ekuilibrium bebas kanker diperoleh dua titik ekuilibrium yang tidak stabil dan satu titik ekuilibrium stabil asimtotik dengan syarat-syarat sesuai Teorema 1.

2. Titik Ekuilibrium Infeksi HPV

Dari sistem persamaan (6)- (10) diperoleh dua titik ekuilibrium infeksi HPV yaitu E_3 dan E_4 . Titik ekuilibrium ini masing-masingnya memuat akar dari polinomial pangkat empat dan polinomial pangkat enam. Sehingga titik ekuilibrium ini dianalisis dengan mencari syarat eksistensinya. Sedangkan untuk kestabilan lokal di sekitar titik ekuilibrium infeksi HPV tidak dikerjakan dalam paper ini.

Pada kondisi $IL-2$ tidak ada, diperoleh titik ekuilibrium

$E_3 = (w^*, x^*, 0, z^*)$, dimana

$$w^* = \frac{-\left(\eta \tau^2 x^* \varepsilon a_3 + \eta x^{*3} \varepsilon a_3 + d_3 p_2 r_1 \tau^2 x^* + d_3 p_2 r_1 x^{*3} - p_4 x^{*2} a_3 - d_3 r_1 \tau^2 - d_3 r_1 x^{*2}\right)}{a_2 d_3 (\tau^2 + x^{*2})}$$

$$x^* = b_1 x^4 + b_2 x^3 + b_3 x^2 + b_4 x + b_5 = 0$$

$$z^* = \frac{(-x^* x^{*2} \eta \varepsilon + \eta \tau^2 \varepsilon - x^* p_4)}{d_3 (\tau^2 + x^{*2})}$$

Diperhatikan bahwa x^* merupakan akar dari polinomial pangkat 4

$$b_1 x^4 + b_2 x^3 + b_3 x^2 + b_4 x + b_5 = 0 \quad (11)$$

(tanpa tanda *) dengan nilai masing-masing:

$$b_1 = \eta (a_1 a_3 + a_2 p_1) \varepsilon + a_1 d_3 p_2 r_1$$

$$b_2 = -r_1 (-d_1 p_2 + a_1) d_3 + (d_1 \eta \varepsilon - a_1 p_4) a_3 - a_2 p_1 p_4$$

$$b_3 = (\eta (a_1 a_3 + a_2 p_1) \varepsilon + a_1 d_3 p_2 r_1) \tau^2 - d_1 (a_3 p_4 + d_3 r_1)$$

$$b_4 = -\tau^2 (r_1 (-d_1 p_2 + a_1) d_3 - a_3 d_1 \eta \varepsilon)$$

$$b_5 = -d_1 d_3 r_1 \tau^2$$

Untuk menghitung akar polinomial (11) dibentuk variabel baru yaitu

$$c_i = \frac{b_{i+1}}{b_1}, i = 1, \dots, 4,$$

$$d_1 = \sqrt{\frac{1}{4} c_1^2 + c_2 + e_1}$$

$$d_2 = \begin{cases} \sqrt{\frac{3}{4}c_1^2 - d_1^2 - 2c_2} & \text{jika } d_1 \neq 0 \\ \sqrt{\frac{3}{4}c_1^2 - 2c_2 + 2\sqrt{e_1^2 - 4c_4}}, & \text{jika } d_1 = 0 \end{cases}$$

$$d_2 = \begin{cases} \sqrt{\frac{3}{4}c_1^2 - d_1^2 - 2c_2} & \text{jika } d_1 \neq 0 \\ \sqrt{\frac{3}{4}c_1^2 - 2c_2 + 2\sqrt{e_1^2 - 4c_4}}, & \text{jika } d_1 = 0 \end{cases}$$

$$d_3 = \begin{cases} \sqrt{\frac{3}{4}c_1^2 - d_1^2 - 2c_2} & \text{jika } d_1 \neq 0 \\ \sqrt{-\frac{1}{4}(4c_1c_2 - 8c_3 - c_1^3)d_1^{-1}} & \text{jika } d_1 \neq 0 \\ \sqrt{\frac{3}{4}c_1^2 - 2c_2 - 2\sqrt{e_1^2 - 4c_4}}, & \text{jika } d_1 = 0 \end{cases}$$

$$e_1 = g_1 - \frac{1}{3} \sqrt[3]{\frac{1}{2} \left(g_2 + \sqrt{g_2^2 - 4g_3^3} \right)} - \frac{1}{3} \sqrt[3]{\frac{1}{2} \left(g_2 - \sqrt{g_2^2 - 4g_3^3} \right)}$$

$$f_1 = 1, f_2 = -c_2, f_3 = c_1c_3 - 4c_4, f_4 = 4c_2c_4 - c_3^2 - c_1^2c_4$$

$$g_1 = -\frac{f_2}{3}, g_2 = 2f_2^3 - 9f_2f_3 + 27f_4, g_3 = f_2^2 - 3f_3^3$$

Sehingga diperoleh solusi dari persamaan (11) yaitu

$$\begin{aligned} x_1 &= -\frac{c_1}{4} + \frac{1}{2}(d_1 + d_2) & x_3 &= -\frac{c_1}{4} - \frac{1}{2}(d_1 - d_2) \\ x_2 &= -\frac{c_1}{4} + \frac{1}{2}(d_1 - d_2) & x_4 &= -\frac{c_1}{4} - \frac{1}{2}(d_1 + d_2) \end{aligned}$$

Jadi titik ekuilibrium E_3 terdiri atas empat titik ekuilibrium yaitu $E_3^i, i=1, \dots, 4$.

Eksistensi titik ekuilibrium $E_3^i, i=1, \dots, 4$ diperoleh dari Teorema 2 dan Teorema 3.

Teorema 2. Jika $d_1 = 0$,

$$\begin{aligned} & \frac{(\tau^2 + x^2)(\eta \varepsilon a_3 x + d_3 p_2 r_1 x - d_3 r_1)}{x^2 a_3} \leq p_4 \\ & \leq \frac{\eta \varepsilon (\tau^2 - x^2)}{x} \end{aligned}$$

dan memenuhi kondisi berikut:

$$\begin{aligned} i) \quad & 16b_1b_2^2b_3 - 5b_2^4 - 256b_1^3b_5 \geq 0, b_2 \geq 0, \\ & -b_2^2 + 4b_1b_3 \geq 0, \text{ dan } 8b_1b_3 - 3b_2^2 \geq 0. \end{aligned}$$

Maka titik ekuilibrium E_3^1 eksis.

$$\begin{aligned} ii) \quad & 16b_1b_2^2b_3 - 5b_2^4 - 256b_1^3b_5 \leq 0, b_2 \leq 0, \\ & -b_2^2 + 4b_1b_3 \leq 0, \text{ dan } 8b_1b_3 - 3b_2^2 \leq 0. \end{aligned}$$

Maka titik ekuilibrium E_3^4 eksis.

Teorema 3. Jika $d_1 > 0$,

$$\begin{aligned} & \frac{(\tau^2 + x^2)(\eta \varepsilon a_3 x + d_3 p_2 r_1 x - d_3 r_1)}{x^2 a_3} \leq p_4 \\ & \leq \frac{\eta \varepsilon (\tau^2 - x^2)}{x} \end{aligned}$$

$$h_2 = \frac{3b_2^2 d_1}{8b_1} - \frac{b_1 d_1^3}{2} - b_3 d_1, h_3 = \frac{b_2 b_3}{2b_1} - \frac{b_2^3}{8b_1^2}, h_4 = 2b_1 d_1$$

$$h_5 = 3b_2^2 - 4b_1^2 d_1^2 - 8b_1 b_3 \text{ dan}$$

$$b_6 = \frac{4b_2 b_3 - 8b_1 b_4 - \frac{b_2^3}{b_1}}{d_1},$$

serta memenuhi salah satu syarat berikut:

- i) $b_4 \leq h_2 + h_3, b_2 < h_4 + \sqrt{h_5 + h_6}$ maka E_3^1 eksis,
- ii). $b_4 \leq h_2 + h_3, b_2 < h_4 - \sqrt{h_5 + h_6}$ maka titik ekuilibrium E_3^2 eksis,
- iii). $b_4 \geq -h_2 + h_3, b_2 < -h_4 + \sqrt{h_5 - h_6}$ maka titik ekuilibrium E_3^3 eksis, dan
- iv). $b_4 \geq -h_2 + h_3, b_2 < -h_4 - \sqrt{h_5 - h_6}$ maka titik ekuilibrium E_3^4 eksis.

Pembuktian untuk Teorema 2 dan Teorema 3 dapat merujuk pada (Adi, 2016).

Simulasi Numerik

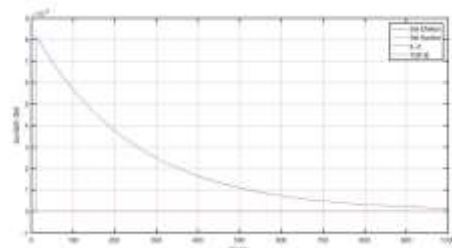
Simulasi numerik sistem persamaan (6) - (10) menggunakan nilai-nilai parameter berikut ini.

Tabel 1. Nilai Parameter

Nama	Nilai
b	$6,92 \times 10^{-9}$
a_1	$3,422 \times 10^{-10}$
d_1	$4,12 \times 10^{-3}$
r_1	0,44
a_2	$1,101 \times 10^{-7}$
r_2	0,0245
p_3	1×10^{-10}
p_1	0,1245
p_2	5×10^{-9}
a_3	0,27

d_2	10
q_1	0,1121
p_4	2×10^8
τ_c	1×10^6
μ_3	10
ε	0,0001
η	0,66

Dari hasil simulasi numerik menggunakan Matlab dengan nilai parameter dari Tabel 1, diperoleh diagram trayektori dan potret fase pada gambar-gambar berikut.

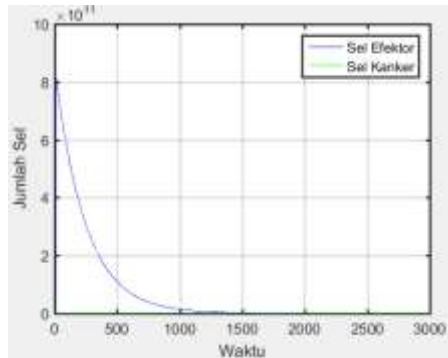


Gambar 1. Diagram Trayektori Sistem Persamaan (6)-(10) dengan $t=1000$.

Pada Gambar 1 dengan $t=1000$ terlihat bahwa jumlah sel efektor pada mulanya naik hingga nilai lebih dari 8×10^{11} dan setelah itu mengalami penurunan eksponensial menuju nilai nol. Sedangkan nilai dari variabel lain (sel kanker serviks, IL-2 dan $TGF - \beta$) sangat kecil dan mendekati nilai nol.

Pada Gambar 2, diamati dua variabel yaitu sel kanker serviks dan sel efektor pada saat $t=3000$. Hasil simulasi numerik menunjukkan bahwa jumlah sel kanker

serviks sangat kecil dibandingkan sel efektor.



Gambar 2. Diagram Trayektori Model (6)-(10) untuk variabel sel efektor dan sel kanker dengan $t=3000$.

Gambar 2 menunjukkan bahwa sel kanker serviks mengalami kenaikan yang tidak sama dengan sel efektor. Akibatnya sel kanker serviks dengan cepat menuju nilai nol. Dengan kata lain, pasien penderita kanker serviks dapat disembuhkan dengan menggunakan terapi siRNA.

Kesimpulan

Hasil analisis model matematika antara sistem imun dan sel kanker serviks dengan peran senyawa $IL-2$ dan $TGF-\beta$ menunjukkan terdapat lima titik ekuilibrium, yaitu dua titik ekuilibrium bebas kanker yang bersifat tak stabil, satu titik ekuilibrium bebas kanker yang stabil dengan syarat tertentu, serta diperoleh 4 titik ekuilibrium infeksi HPV (4 titik $E_3^i, i=1, \dots, 4$) yang dijamin eksistensinya melalui Teorema 2 dan Teorema 3.

Untuk titik ekuilibrium bebas kanker, jika dipenuhi kondisi pada Teorema 1 maka kondisi kesembuhan pasien kanker serviks dapat diperoleh. Sedangkan untuk titik ekuilibrium infeksi HPV, dengan menunjukkan eksistensinya, berarti membuka jalan pada penelitian lain untuk mengamati perilaku solusi di sekitar titik ekuilibrium ini.

Simulasi numerik menunjukkan bahwa pada model matematika interaksi sistem imun dengan sel kanker serviks dengan bantuan terapi siRNA dapat mengeliminasi jumlah sel kanker serviks sehingga pasien sel kanker serviks dapat disembuhkan.

Penelitian ini dapat dilanjutkan dengan memperkaya serta memperdalam analisis dinamika interaksinya. Adapun beberapa saran untuk penelitian lanjutan yaitu:

1. Melakukan analisis bifurkasi pada titik ekuilibrium infeksi HPV $E_{q_3}^i, i=1, \dots, 4$ agar memperoleh kestabilan pada daerah-daerah yang berbeda secara topologis.
2. Mengkaji E_4 yang memuat akar dari polinomial pangkat enam.
3. Membandingkan efek pemberian terapi siRNA dengan alternatif pengobatan yang lain, misalnya

kemoterapi atau imunoterapi dan melihat efek dari penggunaan gabungan metode-metode pengobatan pada kanker serviks.

Demikian beberapa rekomendasi untuk penelitian selanjutnya. Semoga dapat memperluas kajian serta memperdalam analisis dari model matematika ini.

Ucapan Terimakasih

Ucapan terimakasih kami sampaikan kepada Direktorat Riset dan Pengabdian Masyarakat, Direktorat Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan, Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi DIKTI yang telah memberikan hibah bantuan Penelitian Dosen Pemula tahun 2017. Selanjutnya kepada Program Studi Matematika, FMIPA, Universitas Ahmad Dahlan atas motivasi dan kerjasama selama penelitian ini berlangsung.

Pustaka

- Adi-Fajar, K, dan. Rara, S.W., 2016, Bifurcation Analysis of the Cervical Cancer Cells, Effector Cells, and IL-2 Compound Interaction with Immunotherapy. *Far East Journal of Mathematical Sciences*. 99 :869-883.
- Arciero., J.C., Jackson., T.L., Kirschner., D.E. 2004. A Mathematical Model of Tumor-Immune Evasion and siRNA Treatment. *AIM Sciences*. 4:39-58.
- Dougan, M., and Dranoff, G. 2009. Annual Review of Immunology. *Immunotherapy for Cancer*. 27 :83-117.
- Garcea, R.L., 2007. *The Papillomaviruses*, Springer, New York.
- Hakim, L., 2010. *Biologi dan Patogenesis Human Pappilomavirus*. PKB. New Perspective of Sexually Transmitted Problem. P. 164-180.
- IARC. 2007. *Cervical Cancer Screening. International Agency for Research on Cancer Handbook of Cancer Prevention*. France.
- Kirschner, D. & Panetta. J.C. 1998. Modelling Immunotherapy of the Tumor Immune Interaction. *Journal of Mathematical Biology*. 37: 235-252.
- Kresno, S.B., 2010. *Imunologi*. FK Universitas Indonesia. Jakarta.
- Pradipta,B., dan Sungkar, S., 2007. Penggunaan vaksin HPV dalam Pencegahan Kanker Serviks. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 57.
- Restifo, N.P., et al. 2012. Adoptive Immunotherapy for Cancer: Harnessing the T-Cell Response. *Nature Review*. 12 :269-281.
- Sharma, Swarnali, and Samanta, G.P. 2013. Dinamical Behaviour of a Tumor Immune System with Chemotherapy and Optimal Control. *Journal of Nonlinear Dynamics*. 2013:1-13.
- Stern,P.L., & Einstein, M.H. 2012. *The Immunology of Human Papillomavirus Associated Oncogenesis*. Springer Science+Business Media. UK.
- WHO ICO HPV Information Centre. 2014. *Human papillomavirus and Related Diseases report*.